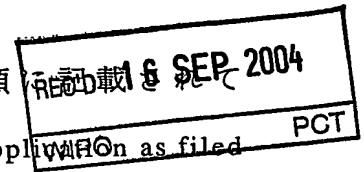


日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

03.8.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application
with this Office.



出 願 年 月 日 . 2 0 0 3 年 8 月 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 0 6 4 0 3
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 0 6 4 0 3]

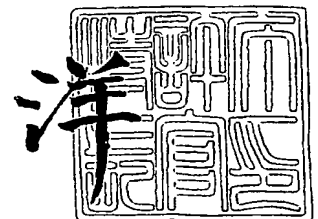
出 願 人 農工大ティー・エル・オー株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 PNT-0006

【提出日】 平成15年 8月 7日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 B01D

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都府中市幸町 3 - 8 - 5 東京農工大学農学部内

 【氏名】 千葉 一裕

【特許出願人】

 【識別番号】 801000072

 【氏名又は名称】 農工大ティー・エル・オー株式会社

【代理人】

 【識別番号】 230104019

 【弁護士】

 【氏名又は名称】 大野 聖二

 【電話番号】 03-5521-1530

【選任した代理人】

 【識別番号】 100106840

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 森田 耕司

 【電話番号】 03-5521-1530

【選任した代理人】

 【識別番号】 100105991

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 田中 玲子

 【電話番号】 03-5521-1530

【選任した代理人】

【識別番号】 100114465

【弁理士】

【氏名又は名称】 北野 健

【電話番号】 03-5521-1530

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 185396

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 相溶性多相溶媒システムを用いた物質の分離方法および分離装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を変化させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第 1 の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を 1 相に相互溶解する温度域に保持し、カラムの下流部分を 2 相分離する温度域に保持し、混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法。

【請求項 2】 カラムの上流部分を 2 相分離する温度域に保持する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】 第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を上昇させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第 1 の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から 5℃低い温度以上に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から 5℃低い温度未満に保持し、混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法。

【請求項 4】 カラムの上流部分を相互溶解温度から 5℃低い温度未満に保持する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】 第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を降下させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第 1 の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から 5℃高い温度以下に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から 5℃高い温度より高く保持し、混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法。

【請求項 6】 カラムの上流部分を相互溶解温度から 5℃高い温度より高く保持する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】 混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入した後、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒がカラムの中央部分で相互溶解して 1 相となる、請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】 第 1 の溶媒に分離促進物質が溶解または分散している、請求項 1 ないし 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】 分離促進物質が、キラル分子および／またはアルキル若しくはアルケニルアミンである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】 キラル分子がアミノ酸誘導体および／または糖誘導体である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】 アルキルアミンがオクタデシルアミンである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】 複数のカラムを直列して用いる、請求項 1 ないし 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】 第 1 の溶媒が低極性溶媒である、請求項 1 ないし 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】 低極性溶媒が、飽和炭化水素、環状飽和炭化水素、不飽和炭化水素、環状不飽和炭化水素、芳香族化合物、鎖状若しくは環状の飽和若しくは不飽和炭化水素基を有する化合物から成る群より選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】 第 1 の溶媒が、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリンから成る群より選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 1 ないし 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】 第 2 の溶媒が高極性溶媒である、請求項 1 ないし 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】 高極性溶媒が、水、ニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物、イミダゾリジノン化合物、カーボネート、エーテル、尿素、カルバメート、カルボジイミド、エステル、カルボン酸、アル

デヒド、ケトン、スルフォキサイドから成る群より選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 1 ないし 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】 第 2 の溶媒がジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドからなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 1 ないし 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】 混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入した後、さらに混合物を溶解しない第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入する、請求項 1 ないし 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】 混合物を溶解しない第 2 の溶媒が、第 1 の溶媒により飽和されている、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】 混合物を溶解しない第 2 の溶媒の温度が、カラム上流の温度と同一となるようにあらかじめ調整する、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 22】 第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する装置であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を変化させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、
前記装置は、

第 1 の溶媒を含むカラム、

前記カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第 1 の温度調節部

、
前記カラムの下流部分の温度を調節する第 2 の温度調節部、

混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流部分から投入する投入部、

カラムの下流部分で 2 相に分離した第 2 の溶媒相を取り出す採取部、

を有する分離装置。

【請求項 23】 カラムの上流部分に第 2 の溶媒を送液する送液部をさらに有する、請求項 22 に記載の装置。

【請求項 24】 請求項 22 または 23 に記載の装置の複数を直列につなげた、分離装置。

【請求項 25】 カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第 1 の温度調節部に換えて、カラムの中央部分に第 1 の温度調節部およびカラム上流部分に

第3の温度調節部を有する、請求項22ないし24のいずれかに記載の装置。

【請求項26】 請求項25に記載の装置において、第3の温度調節部を2相分離する温度域に設定し、第2の溶媒相を取り出す採取部から第2の溶媒を逆流させ、カラムの上流部分から第1の溶媒相を取り出すことを特徴とする、カラムの再生方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、複数の物質を含む混合物から目的とする物質を分離および／または精製するための方法および装置に関する。さらに詳しくは、本発明は、1の溶媒を固定相、他の溶媒を移動相として用い、2種類の溶媒の相互溶解現象を利用することにより、高い効率で容易に目的物質を分離することができる新しいクロマトグラフィーの概念を用いた、物質の分離方法および分離装置を提供するものである。

【0002】

【従来の技術】

複数の物質を溶解した溶媒から、目的とする物質を分離する方法として現在多用されているものに、液体クロマトグラフィーがある。これは、粒子サイズの揃った微細な担体の隙間に試料溶液を通過させ、各々の物質と担体との親和性の違いにより、物質を分離するものである。そして、物質の分離速度を上げるためには高圧ポンプを用いて送液する必要があるが、工業規模で用いる高圧ポンプは非常に高価となるという問題がある。ここで、ポンプの負荷を下げるためには、担体の粒子サイズを大きくすることが考えられるが、これにより分離能が落ちてしまうという原理的な問題点が存在する。一方、近年ナノスケールでの合成反応にマイクロチャンネルを用いることも研究されてきているが、固相担体を用いるクロマトグラフィーをナノフローシステムに応用することには、大きな困難を伴う。

【0003】

また、目的物質を分離する他の方法としては、2つの溶媒による2相系を用い

たものがある。これには、超音波を用いるものと、遠心分離を用いるものが主として知られている。

【0004】

超音波を用いるものは、2つの溶媒に超音波を照射して2つの相を分散させて2相間の接触面積を増やし、これにより分離能を高めるものである。しかし、超音波を用いた場合は、目的とする物質が分解する恐れがあり、また、工業規模での超音波発生装置の使用は容易ではなく、さらに、超音波を用いた場合でも分散する溶媒の直径の下限が $2\mu\text{m}$ 程度と大きく、このため、分離能を向上させることにも限界があった。

【0005】

また、遠心分離を用いるものは、遠心クロマトグラフィーとして知られているが、必要とする遠心分離装置が大きく複雑なものであるため、コストが高く、また、工業規模にスケールアップすることおよびマイクロスケール、ナノスケール等の小さい規模にすることが不可能であるという問題がある。

【0006】

一方、第1の溶媒と第2の溶媒が温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する現象は、古くから知られており、例えば、水とフェノールとの組み合わせや、水とジプロピルアミンとの組み合わせなどが有名である（非特許文献1）。しかし、非特許文献1には、これらの溶媒を用いて物質を分離する方法については記載されていない。

【0007】

また、第1の溶媒と第2の溶媒により化学反応を行うための溶媒システムであって、第1の溶媒と第2の溶媒が温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する溶媒システムについては、本発明者らにより報告されている（特許文献1）。

【0008】

【特許文献1】 特開2003-62448号公報

【非特許文献1】 相律と状態図、共立出版、p38-41

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、超音波発生器、遠心分離装置等を必要とせず、混合物から目的物質を分離および／または精製する方法および装置を提供することにある。

【0010】**【課題を解決するための手段】**

本発明者は、第1の溶媒と第2の溶媒が温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する現象を液体クロマトグラフィーに応用することにより、上記課題を解決することを見出し、本発明を完成させた。

【0011】

即ち、本発明は、第1の溶媒と第2の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第1の溶媒と第2の溶媒は温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第1の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を1相に相互溶解する温度域に保持し、カラムの下流部分を2相分離する温度域に保持し、混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第2の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法である。

【0012】

また、本発明は、第1の溶媒と第2の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第1の溶媒と第2の溶媒は温度を上昇させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第1の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から5℃低い温度以上に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から5℃低い温度未満に保持し、混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第2の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法である。

【0013】

さらに、本発明は、第1の溶媒と第2の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第1の溶媒と第2の溶媒は温度を降下させることにより2

相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第 1 の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から 5℃高い温度以下に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から 5℃高い温度より高く保持し、混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法である。

【0014】

さらに、本発明は、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する装置であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を変化させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、前記装置は、

第 1 の溶媒を含むカラム、

前記カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第 1 の温度調節部

、
前記カラムの下流部分の温度を調節する第 2 の温度調節部、

混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流部分から投入する投入部、

カラムの下流部分で 2 相に分離した第 2 の溶媒相を取り出す採取部、

を有する分離装置である。

【0015】

また、本発明は、上記の装置において、カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第 1 の温度調節部に換えて、カラムの中央部分に第 1 の温度調節部およびカラム上流部分に第 3 の温度調節部を有する分離装置である。

【0016】

また、本発明は、上記の装置において、第 3 の温度調節部を 2 相分離する温度域に設定し、第 2 の溶媒相を取り出す採取部から第 2 の溶媒を逆流させ、カラムの上流部分から第 1 の溶媒相を取り出すことを特徴とする、カラムの再生方法である。

【0017】

【発明の実施の形態】

本発明に用いられる第1の溶媒は、従来の液体クロマトグラフィーにおける固定相に相当するものであり、また、第2の溶媒は、移動相に相当するものである。そして、分離すべき目的物質の性質に応じて、これら第1の溶媒と第2の溶媒を適宜選択することがでる。従って、ある特定の目的物質に対して、第1の溶媒（固定相）となるものであっても、他の目的物質に対しては、第2の溶媒（移動相）となるものもある。

【0018】

本発明に用いられる第1の溶媒と第2の溶媒の組み合わせは、温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化するものであれば特に制限はないが、極性の異なる溶媒の組み合わせが好ましい。ここで、他方の溶媒に比べ極性の低い方の溶媒を低極性溶媒、極性の高い方の溶媒を高極性溶媒と呼ぶ。従って、ある特定の溶媒の組み合わせにおいて、低極性溶媒として作用するものであっても、他の溶媒との組み合わせでは高極性溶媒として作用する場合もある。

【0019】

低極性溶媒としては、例えば、飽和炭化水素、環状飽和炭化水素、不飽和炭化水素、環状不飽和炭化水素、芳香族化合物、鎖状若しくは環状の飽和若しくは不飽和炭化水素基を有する化合物を挙げることができ、これらの中で炭素原子数が4から240のものが好ましい。低極性溶媒としてより具体的には、シクロアルカンが好ましく、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリンがより好ましく、シクロヘキサンがさらに好ましい。なお、低極性溶媒としては、上記のものを単独でまたは2種以上を組み合わせ用いることができ、さらに種々の溶質を溶解させたものでもよい。

【0020】

高極性溶媒としては、例えば、水、ニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物、イミダゾリジノン化合物、カーボネート、エーテル、尿素、カルバメート、カルボジイミド、エステル、カルボン酸、アルデヒド、ケトン、スルフォキサイド等を挙げることができ、これらの中で炭素原子を有するものについては、その数が3から40のものが好ましい。これらの中

で、高極性溶媒としては、アミド化合物、イミダゾリン化合物が好ましい。高極性溶媒としてより具体的には、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドがより好ましい。なお、高極性溶媒としては、上記のものを単独でまたは2種以上を組み合わせて用いることができ、さらに種々の溶質を溶解させたものでもよい。

【0021】

本発明において、上記の低極性溶媒と高極性溶媒は、分離する目的物質の性質に応じて適宜選択することができ、また、低極性溶媒を第1の溶媒および高極性溶媒を第2の溶媒として組み合わせて用いることのほか、高極性溶媒を第1の溶媒および低極性溶媒を第2の溶媒として組み合わせて用いることもできる。好ましくは、第1の溶媒が低極性溶媒、第2の溶媒が高極性溶媒である。

【0022】

第1の溶媒と第2の溶媒が温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化するかどうかは、溶解相図を作成することにより容易に調べることができる。即ち、第1の溶媒と第2の溶媒との種々の濃度の液を調製し、その温度を変化させて、例えば目視により2相となるか1相となるかを観察することにより調べることができる。なお、本発明において、2相と1相との境界の温度を、相互溶解温度と呼ぶ。例として、第1の溶媒としてシクロヘキサン(CH)、第2の溶媒としてジメチルイミダゾリジノン(DMI)を用いた場合の溶解相図を図1に示す。

【0023】

なお、第1の溶媒と第2の溶媒との組み合わせによって、温度を上昇させたときに2相から1相に変化する系と、温度を降下させたときに2相から1相に変化する系とが存在する。また、系によっては、温度を上昇させると、1相から2相に変化し、さらに温度を上昇させることにより再び1相に変化する系も存在する。これらのいずれの溶媒の組み合わせを用いるかは、分離する目的物質の性質によって選択することができる。

【0024】

例えば、第1の溶媒としてシクロヘキサン、第2の溶媒としてジメチルイミダ

ゾリジノンを用いた場合は、図1に示すように温度を上昇させることにより2相から1相に可逆的に相変化する。そして、例えばシクロヘキサン：ジメチルイミダゾリジノン＝1：1の体積比においては、その相互溶解温度は、約33℃である。

【0025】

また、図5に第1の溶媒としてシクロヘキサン、第2の溶媒としてジメチルホルムアミド（DMF）およびDMIを用いた場合の溶解相図を、図6に第1の溶媒としてシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMIおよびジメチルアセトアミド（DMA）を用いた場合の溶解相図を、図7に第1の溶媒としてメチルシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMFおよびDMIを用いた場合の溶解相図を、図8に第1の溶媒としてメチルシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMFおよびDMAを用いた場合の溶解相図を、図9に第1の溶媒としてデカリン、第2の溶媒としてDMFおよびDMIを用いた場合の溶解相図を、それぞれ示す。この場合、第1の溶媒と第2の溶媒の体積比を1：1に固定し、第2の溶媒を構成する2つ溶媒の体積比を変化させている。これらの図より、第2の溶媒を構成する2つの溶媒の組成を変化させることにより、容易に所望の相互溶解温度が得られることがわかる。

【0026】

本発明の第1の態様においては、第1の溶媒をカラムに充填し、カラムの上流部分および中央部分を1相に相互溶解する温度域に保持し、カラムの下流部分を2相分離する温度域に保持する。そして、目的物質および他の成分を含む混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入する。混合物を溶解した第2の溶媒がカラムの上流部分および中央部分に達すると、第1の溶媒と第2の溶媒は、相互溶解し1液相となる。ここでは、混合物に含まれる目的物質および他の成分が第1の溶媒と分子レベルで相互作用することができ、例えば、他の成分が第1の溶媒に対して高い親和性を有する場合は、他の成分は第1の溶媒にとどまることとなる。そして、第2の溶媒がカラムの下流部分に達すると、系の温度が変化するため2相に分離する。ここで分離した第2の溶媒相では他の成分が実質的に取り除かれており、目的物質のみを含む第2の溶媒相を取り出すことが

できる。これにより、目的物質および他の成分を含む混合物から、目的物質を分離することが可能となる。

【0027】

また、混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入した後、さらに混合物を含まない第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入することもできる。これにより、混合物を含まない第2の溶媒は、液体クロマトグラフィーにおける移動相として機能し、目的物質の溶出を早めることができる。また、この場合、他の成分が第1の溶媒に完全にとどまることを必要とせず、目的物質と他の成分との第1の溶媒に対する親和性が異なることを利用して、目的物質を効率的に分離することができるようになる。即ち、例えば、他の成分が目的物質に比べて第1の溶媒に対して高い親和性を有する場合、混合物を溶解した第2の溶媒がカラムの上流部分および中央部分で1液相となり、ここでは、他の成分の方が目的物質に比べて第1の溶媒との相互作用が強く、1液相部分に他の成分が長くとどまることとなる。そして、カラムの下流部分には、実質的に目的物質のみを溶解した第2の溶媒が先に溶出することとなる。そして、その後には他の成分を含む第2の溶媒が溶出する。従って、カラムへの各物質のとどまる時間（保持時間）の違いを利用して、目的物質を効率的に分離することができる。混合物を含まない第2の溶媒の投入量は、目的物質、他の成分、第1の溶媒、第2の溶媒、温度等を勘案して適宜決定することができるが、安定した分離のためには、例えば、定流量ポンプ等を用いて一定速度で送液することが好ましい。この場合、投入した第2の溶媒量に応じて、カラムの下流部分から分離した第2の溶媒を取り出すことが好ましい。

なお、下流部分に分離した第2の溶媒には、少量であるが第1の溶媒が溶解しており、第2の溶媒の採取に伴いカラムから第1の溶媒が徐々に減少することとなる。これを補うために、混合物を含まない第2の溶媒は、あらかじめ第1の溶媒で飽和させておくことが好ましい。これにより、安定した分離操作を連続的に行うことができるようになる。さらに、混合物を含まない第2の溶媒は、あらかじめカラムの上流の温度と同一の温度に調整しておくことが好ましい。なお、相互溶解温度は、第1の溶媒と第2の溶媒の組成比により変化するが、カラム内に

存在する第1の溶媒と第2の溶媒が一定となるようにあらかじめ送液の速度を決めておくことにより、第1の溶媒と第2の溶媒の組成比を一定に保つことができ、相互溶解温度を一定に保つことができる。

【0028】

本発明の第2の態様においては、温度を上昇させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する第1の溶媒と第2の溶媒を用いる。そして、第1の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から5℃低い温度以上に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から5℃低い温度未満に保持する。従って、カラムの上流部分および中央部分の温度を相互溶解温度未満に設定した場合は、本発明の第1の態様とは異なり、2相分離したままの状態となる。しかし、この温度域では、第1の溶媒相と第2の溶媒相は界面張力が低下しており、お互いに容易に分散できる状態となる。このため、第2の溶媒に溶解した目的物質および他の成分が容易に第1の溶媒と相互作用することが可能となり、完全に相互溶解した1相としなくても、目的物質を分離することができることとなる。カラムの上流部分および中央部分の温度は、相互溶解温度から5℃低い温度以上であり、好ましくは3℃低い温度以上、より好ましくは1℃低い温度以上である。なお、カラムの上流部分および中央部分の温度を、相互溶解温度以上に設定した場合には、上記本発明の第1の態様と同一の態様となる。この第2の態様において、上記の他は第1の態様と同様に実施することができるので、説明を省略する。

【0029】

本発明の第3の態様においては、温度を降下させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する第1の溶媒と第2の溶媒を用いる。そして、第1の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から5℃高い温度以下に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から5℃高い温度より高く保持する。従って、カラムの上流部分および中央部分の温度を相互溶解温度より高く設定した場合は、本発明の第1の態様とは異なり、2相分離したままの状態となる。しかし、この温度域では、第1の溶媒相と第2の溶媒相は界面張力が低下しており、お互いに容易に分散できる状態となる。このた

め、第2の溶媒に溶解した他の成分および目的物質が容易に第1の溶媒と相互作用することが可能となり、完全に相互溶解した1相としなくても、目的物質を分離することができることとなる。カラムの上流部分および中央部分の温度は、相互溶解温度から5℃高い温度以下であり、好ましくは3℃高い温度以下、より好ましくは1℃高い温度以下である。なお、カラムの上流部分および中央部分の温度を、相互溶解温度以下に設定した場合には、上記本発明の第1の態様と同一の態様となる。この第3の態様において、上記の他は第1の態様と同様に実施することができるので、説明を省略する。

【0030】

本発明において、第1の溶媒に分離促進物質を溶解または分散させることができる。ここで分離促進物質とは、混合物中に含まれる目的物質および他の成分それぞれに対する親和性が異なる物質であり、第1の溶媒に溶解または分散させることにより、目的物質の分離を促進する働きを有するものをいう。分離促進物質としては、例えば、無機塩類、有機塩類、無機塩基、無機酸、有機塩基、有機酸、ルイス酸、ルイス塩基、両イオン性物質、イオン性光増感剤（メチレンブルー）、電解質、有機金属化合物、アルコール、フェノール、芳香族化合物、カルボン酸、アミン、アルデヒド、ケトン、エーテル、アミド、ニトロ化物、ハロゲン化物、チオール、スルホン、スルフォキサイド、イソニトリル、酸無水物、エステル類、水、極性高分子、アミノ酸およびその誘導体、ペプチドおよびその誘導体、タンパク質およびその誘導体、核酸およびその誘導体、糖類およびその誘導体、テルペンおよびその誘導体、脂質およびその誘導体、シリカ、などを挙げることができる。分離促進物質としては、この中で、炭素原子数が1から30のアルキルアミン、特にオクタデシルアミンを好適な例として挙げることができる。また、ラセミ体から光学活性体を分離する場合には、分離促進剤として、特にキラル分子を用いることが好ましい。キラル分子としては、光学活性なアミノ酸およびその誘導体、糖およびその誘導体、テルペンおよびその誘導体、核酸およびその誘導体、有機酸およびその誘導体、その他の光学活性物質などを挙げることができる。

【0031】

本発明に用いられるカラムの形状としては、特に制限はなく、円筒形、U字形、コイル状等、いずれの形状でもよい。温度の制御のしやすさという観点からは、円筒形状のものが好ましい。

【0032】

また、本発明に用いられるカラムの大きさは、特に制限はなく、工業規模のものから、ナノスケールのものまで、その目的に応じ適宜用いることができる。種々の大きさで装置を設計することができるのは、カラム内は液相のみであり、固相が存在しないために、送液に要する圧力を顕著に下げることができることに起因する。

【0033】

本発明に用いるカラムは、その上流部分および中央部分に第1の温度調節部を、下流部分に第2の温度調節部を設置することが好ましい。温度調節部としては、カラムの温度を調節できるものであれば特に制限はないが、例えば、カラム外側を覆うジャケットに温度を調節した液体を流すものや、カラム内部に設置したコイル内に温度調節した液体を流すもの、またカラム外側からヒーターやクーラーで温度を調節するもの、などを挙げることができる。さらに、室温に保持する場合には、室内の空気に暴露させることにより温度調節部とすることもできる。

【0034】

また、カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第1の温度調節部に換えて、カラムの中央部分に第1の温度調節部およびカラム上流部分に第3の温度調節部を有することがさらに好ましい。この場合、カラムの上流部分の温度は、中央部分の温度と同一とするか、あるいは、上記の第1の態様であれば2相分離する温度域に、第2の態様であれば相互溶解温度から5℃、好ましくは3℃、さらに好ましくは1℃低い温度未満に、第3の態様であれば相互溶解温度から5℃、好ましくは3℃、さらに好ましくは1℃高い温度より高く、それぞれ調節することが好ましい。

【0035】

次に、本発明の分離装置について図2を参照して説明する。図2の例において、本発明の装置は、カラム1、送液部10、投入部15、採取部30から構成さ

れている。カラム 1 は、中央部分、下流部分、上流部分にそれぞれ第 1 ～第 3 の温度調節部 5 ～7 が設置されている。送液部 10 は、第 2 の溶媒を保持するタンク 20 および送液ポンプ 25 から構成されている。そして、カラム 1 には第 1 の溶媒が充填されている。この例では、カラム 1 の上流部分および中央部分は相互溶解する温度域に、下流部分は 2 相分離する温度域にそれぞれ設定されている。投入部 15 から、目的物質および他の成分を含む混合物を溶解した第 2 の溶媒が投入される。そして、送液部 10 により、第 2 の溶媒を保持するタンク 20 からポンプ 25 により第 2 の溶媒がカラム 1 に連続して送液される。混合物を溶解した第 2 の溶媒は、カラム上流部分および中央部分では、第 1 の溶媒と相互溶解して 1 液相となり、目的物質および他の成分が第 1 の溶媒と分子レベルで相互作用する。カラムの下流部分では、分離した第 2 の溶媒相が連続して採取部 30 より採取される。そして、第 1 の溶媒との親和性の違いに応じ、カラムに保持される時間が異なるため、特定の保持時間において目的物質が溶出し、採取部 30 から採取される。

【0036】

本発明において、複数の上記カラムを直列につなげることにより、より高い分離能で目的物質を分離することができるようになる。図 3 にその例を示す。図 3 では、温度を上昇させることにより 2 相から 1 相に変化する場合の例を示す。図 3 の例では、カラムの上流部分と中央部分が相互溶解する温度域に設定されており、下流部分が 2 相分離する温度域に設定されている。そして、各カラムの上流部分から冷却された第 2 の溶媒が投入される。投入後直ちに加温されるため、上流部分の第 1 の溶媒と相互溶解し、均一な 1 液相となる。また、各カラムの下流部分は冷却されているため 2 相に分離し、第 2 の溶媒が第 1 の溶媒よりも比重が重い場合は、下層として第 2 の溶媒相が分離する。カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相は、カラム出口から次のカラムの上流部分に移行する。これを繰り返すことにより、第 2 の溶媒は移動しながら第 1 の溶媒と相互作用を繰り返し、高い分離能で、目的物質を分離することができるようになる。また、カラムは、液体であるために、複数のカラムを直列につなげても、送液に必要とされる圧力を低く抑えることができ、工業規模での利用も容易に行えることとなる。

【0037】

次に、図4に、カラムの中央部分を2つの溶媒が相互溶解する温度域に、またカラムの上流部分および下流部分を2つの溶媒が2相分離する温度域に、それぞれ設定して、複数のカラムを直列につなげた例を示す。ここでは、カラムへの液体の流れの方向を一定時間毎に切り替えることを行う。例えば、2分間左から右のカラム方向に液体を流し（この場合、主として第2の溶媒が右のカラムに移動する）、その後1分間右から左のカラム方向に液体を流す（この場合、主として第1の溶媒が左のカラムに移動する）。これを繰り返すことにより、第1の溶媒および第2の溶媒が互いに相互溶解状態、2相分離状態を繰り返しながら逆方向に流れることができる。これによって、一方の溶媒が徐々に減少することを防止することができ、2つの溶媒は定常状態を獲得することが可能となり、カラムを再生することができる。

【0038】

【実施例】

以下に実施例を用いて本発明を説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

【0039】

<実施例1>

カラム（内径20mm、長さ1.5mの円筒形ガラス製）に第1の溶媒としてシクロヘキサンを充填し、カラムの上流部分（上端から150mm）および下流部分（下端から150mm）を5℃に冷却した。上下の冷却部分に挟まれたカラムの中央部分を50℃に加温した。第2の溶媒としてジメチルイミダゾリジノン（DMI）5mlに、極性色素成分としてメチレンブルー、低極性色素成分としてアントラキノン（Anthraquinone）を各々0.1ミリモル溶解し、カラムに投入した。続いてあらかじめ5℃においてシクロヘキサンを飽和した、溶質を含まないDMIをペリスタポンプにより0.5ml/分の速度で送液した。これにより、カラムの中央部分ではシクロヘキサンおよびDMIが相互溶解し、均一な1相を形成した。なお、この系における相互溶解温度は、約33℃である。DMI溶媒は順次下流方向に移動し、カラムの下流部分では冷却によりDMI相が分離した。

分離したDMI相を10mlごとに分画したところ、はじめにメチレンブルー画分が得られ、続いてアントラキノン画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

【0040】

<実施例2>

極性成分としてエチルマレイミド、低極性成分としてオクタデシルマレイミドを各々1ミリモル用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。

分離したDMI相では、はじめにエチルマレイミド画分が得られ、続いてオクタデシルマレイミド画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

【0041】

<実施例3>

カラム（内径20mm、長さ1.0mの円筒形ガラス製）に第1の溶媒としてシクロヘキサンを充填したものを8本直列につないだ以外は、実施例2と同様の操作を行った。

相分離したDMI相では、はじめにエチルマレイミド画分が得られ、続いてオクタデシルマレイミド画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

【0042】

<実施例4>

カラムとしてテフロン（登録商標）製のチューブ（内径10mm、長さ3m）を用い、第1の溶媒としてシクロヘキサンを充填し、チューブの上流部分（上端から150mm）および下流部分（下端から150mm）を5℃に冷却した。上下の冷却部分に挟まれたカラムの中央部分を70℃に加温した。第2の溶媒としてジメチルホルムアミド（DMF）5mlに、9-アントラセンメタノールおよび9-オクタデシロキシアントラセンメタノールを各々0.1ミリモル溶解し、チューブに投入した。続いてあらかじめ5℃においてシクロヘキサンを飽和した、溶質を含まないDMFをペリスタポンプにより0.5ml/分の速度で送液した。これにより、カラムの中央部分ではシクロヘキサンおよびDMFが相互溶解し、均一な1相を形成した。なお、この系における相互溶解温度は、約45℃である。DMF溶媒は順次下流方向に移動し、カラムの下流部分では冷却によりD

MF相が分離した。

分離したDMF相を分画したところ、はじめに9-アントラセンメタノール画分が得られ、続いて9-オクタデシロキシアントラセンメタノール画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

【0043】

<実施例5>

分離促進物質としてオクタデシルアミンを用いた場合について、分離を行った。カラムとしてテフロン（登録商標）製のチューブ（内径10mm、長さ3m）を用い、シクロヘキサンにオクタデシルアミンを1Mの濃度で溶解したものを充填し、チューブの上流部分（上端から150mm）および下流部分（下端から150mm）を5℃に冷却した。上下の冷却部分に挟まれたカラムの中央部分を70℃に加温した。第2の溶媒としてDMF 5mlに、パラニトロアニリンおよびパラニトロ安息香酸を各々0.1ミリモル溶解し、チューブに投入した。続いてあらかじめ5℃においてシクロヘキサンを飽和した、溶質を含まないDMFをペリスタポンプにより0.5ml/分の速度で送液した。これにより、カラムの中央部分ではシクロヘキサンおよびDMFが相互溶解し、均一な1相を形成した。なお、この系における相互溶解温度は、約45℃である。DMF溶媒は順次下流方向に移動し、カラムの下流部分では冷却によりDMF相が分離した。

分離したDMF相を分画したところ、はじめにパラニトロアニリン画分が得られ、続いてパラニトロ安息香酸画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

【0044】

<実施例6>

分離促進物質としてキラル分子であるオクタデカノイル-L-フェニルアラニンオクタデシルエステルを用いた以外は、実施例5と同様の操作を行った。

分離したDMF相を分画したところ、はじめにパラニトロアニリン画分が得られ、続いてパラニトロ安息香酸画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

【0045】

【発明の効果】

本発明によれば、超音波発生器、遠心分離装置等を必要とせず、混合物から目的物質を分離および／または精製する方法および装置を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、シクロヘキサン（CH）とジメチルイミダゾリジノン（DMI）との溶解相図である。

【図 2】 図 2 は、本発明の分離装置を示す図である。

【図 3】 図 3 は、複数のカラムをつなげた場合の模式図である。

【図 4】 図 4 は、複数のカラムをつなげた場合のカラムの再生を説明する図である。

【図 5】 図 5 は、第 1 の溶媒としてシクロヘキサン、第 2 の溶媒としてジメチルホルムアミド（DMF）およびDMIを用いた場合の溶解相図である。

【図 6】 図 6 は、第 1 の溶媒としてシクロヘキサン、第 2 の溶媒としてDMIおよびジメチルアセトアミド（DMA）を用いた場合の溶解相図である。

【図 7】 図 7 は、第 1 の溶媒としてメチルシクロヘキサン、第 2 の溶媒としてDMFおよびDMIを用いた場合の溶解相図である。

【図 8】 図 8 は、第 1 の溶媒としてメチルシクロヘキサン、第 2 の溶媒としてDMFおよびDMAを用いた場合の溶解相図である。

【図 9】 図 9 は、第 1 の溶媒としてデカリン、第 2 の溶媒としてDMFおよびDMIを用いた場合の溶解相図である。

【符号の説明】

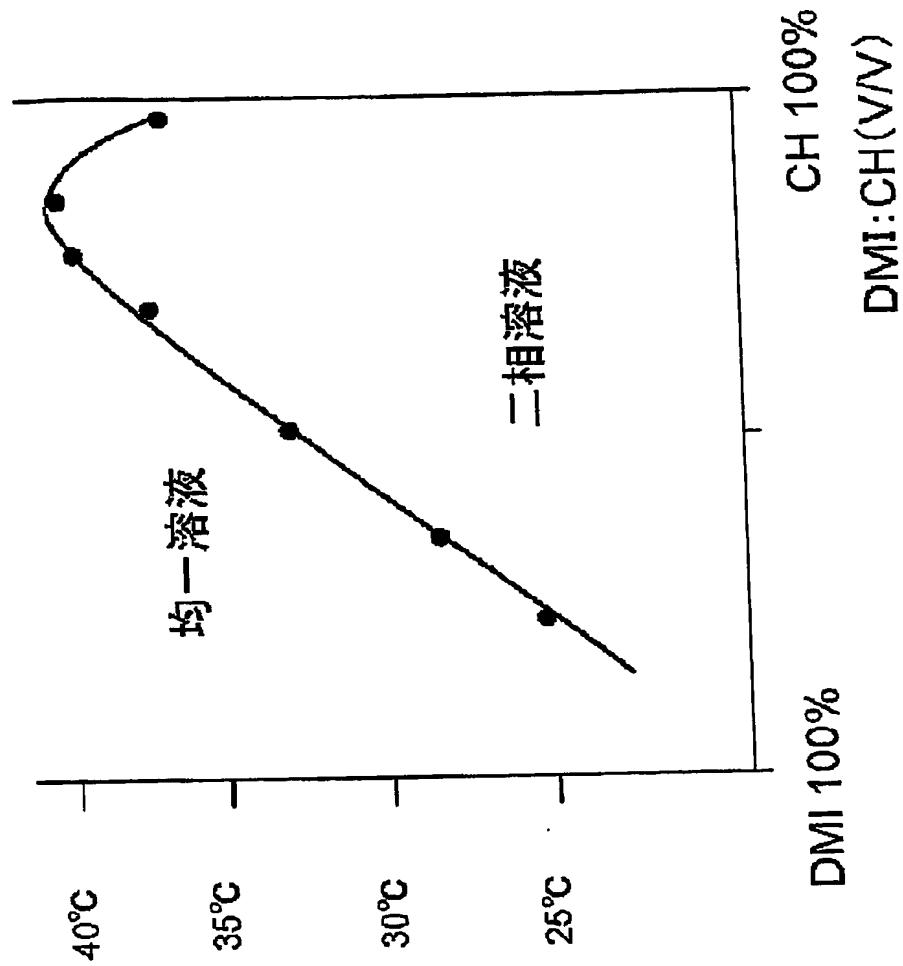
- | | |
|----|------------------------|
| 1 | カラム |
| 5 | 中流部分の温度調節部（第 1 の温度調節部） |
| 6 | 下流部分の温度調節部（第 2 の温度調節部） |
| 7 | 上流部分の温度調節部（第 3 の温度調節部） |
| 10 | 送液部 |
| 15 | 投入部 |
| 20 | 第 2 の溶媒を保持するタンク |

2 5 ポンプ
3 0 採取部

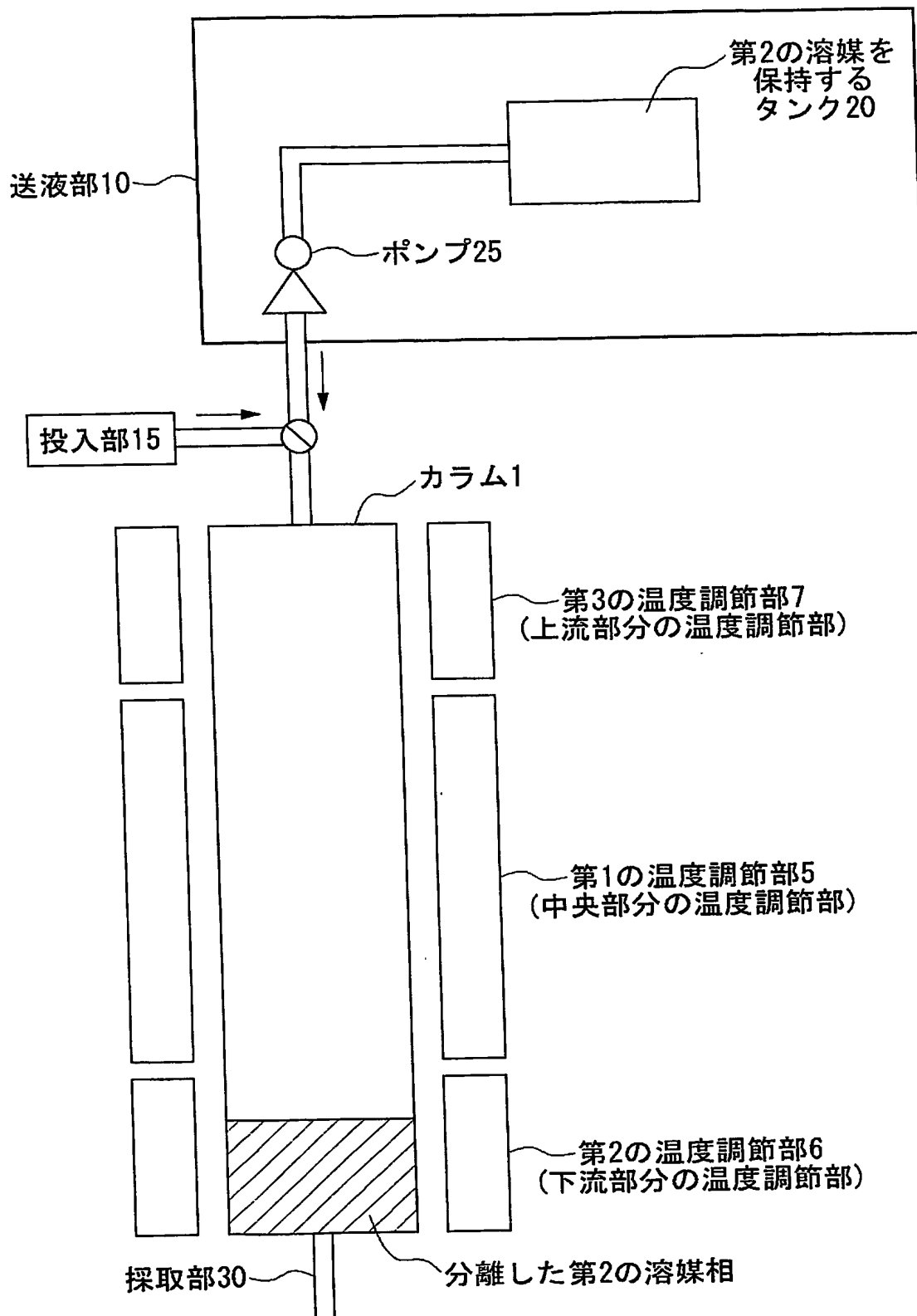
【書類名】 図面

【図 1】

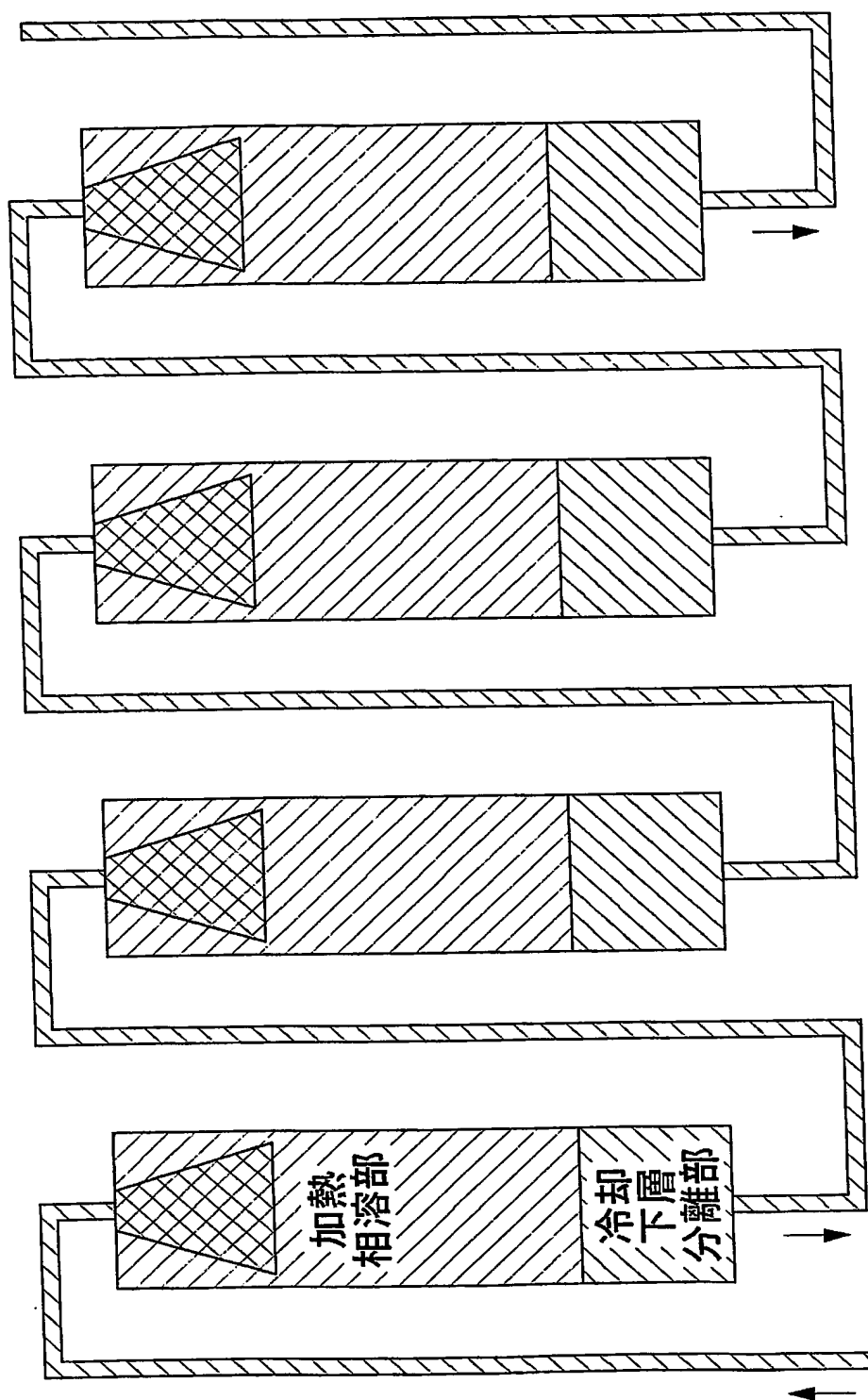
シクロヘキサン:DMI 溶液の体積比と温度特性



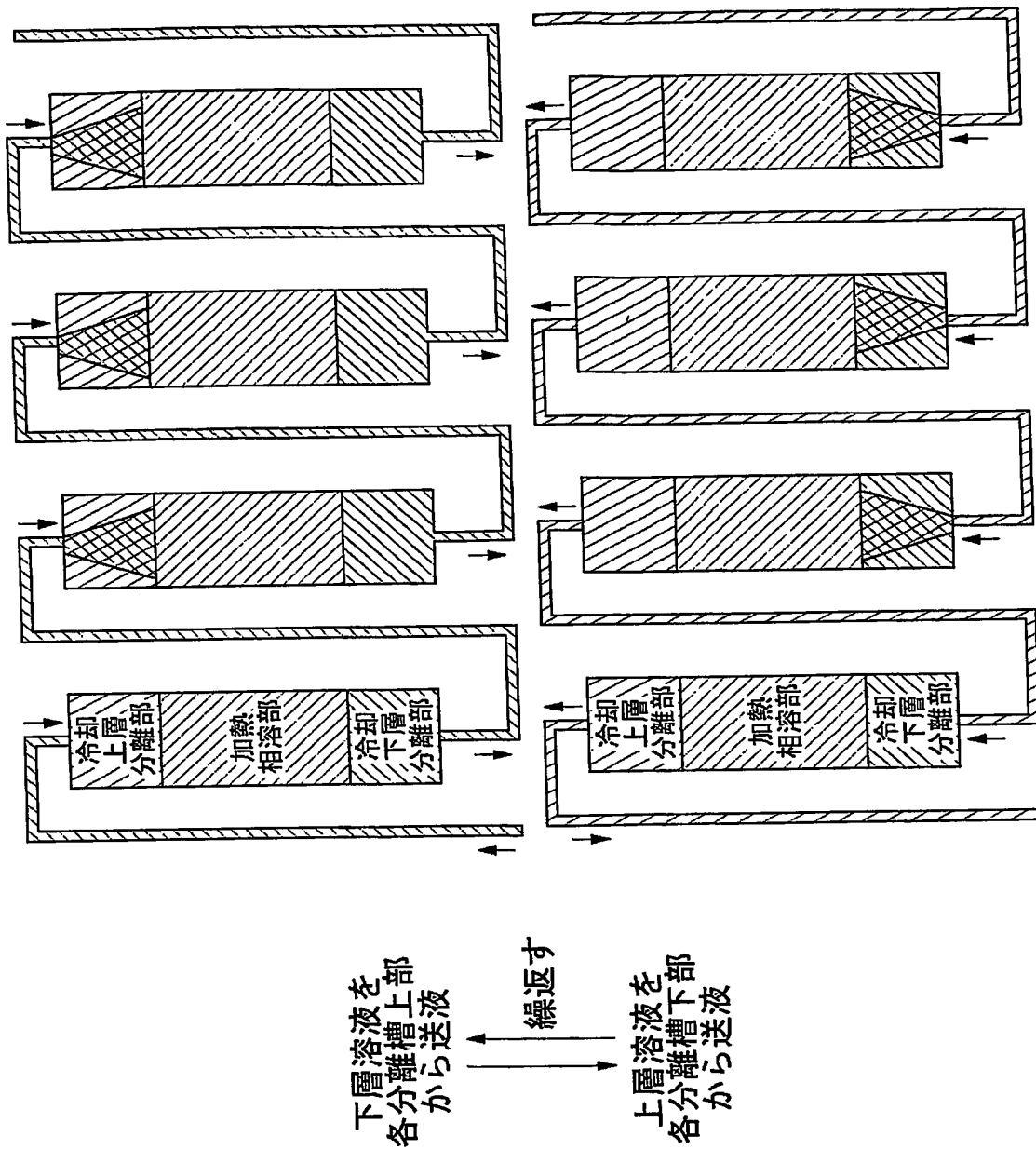
【図 2】



【図 3】

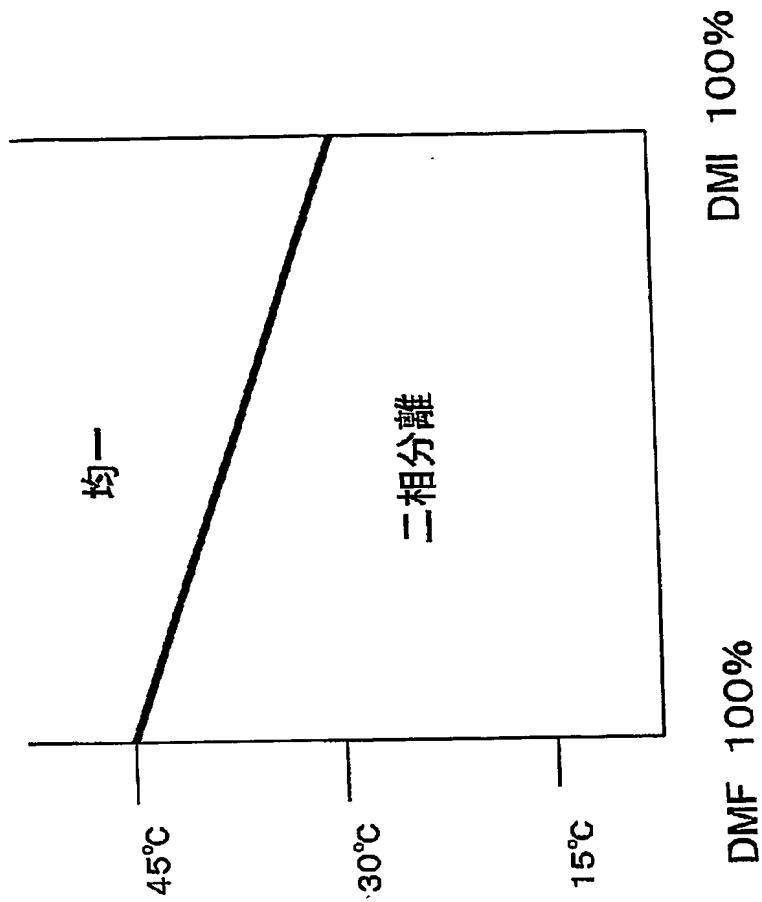


【図 4】



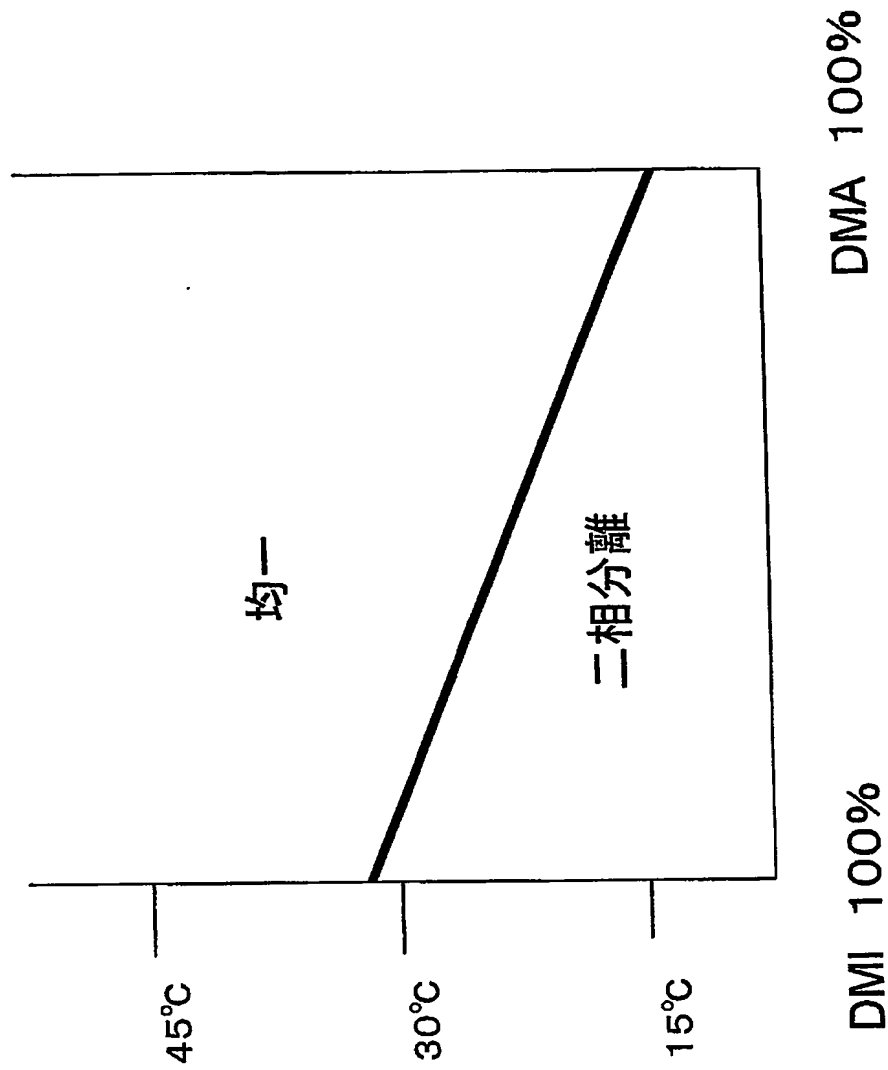
【図 5】

シクロヘキサン:DMF:DMI (2:1:1) 溶液の温度特性



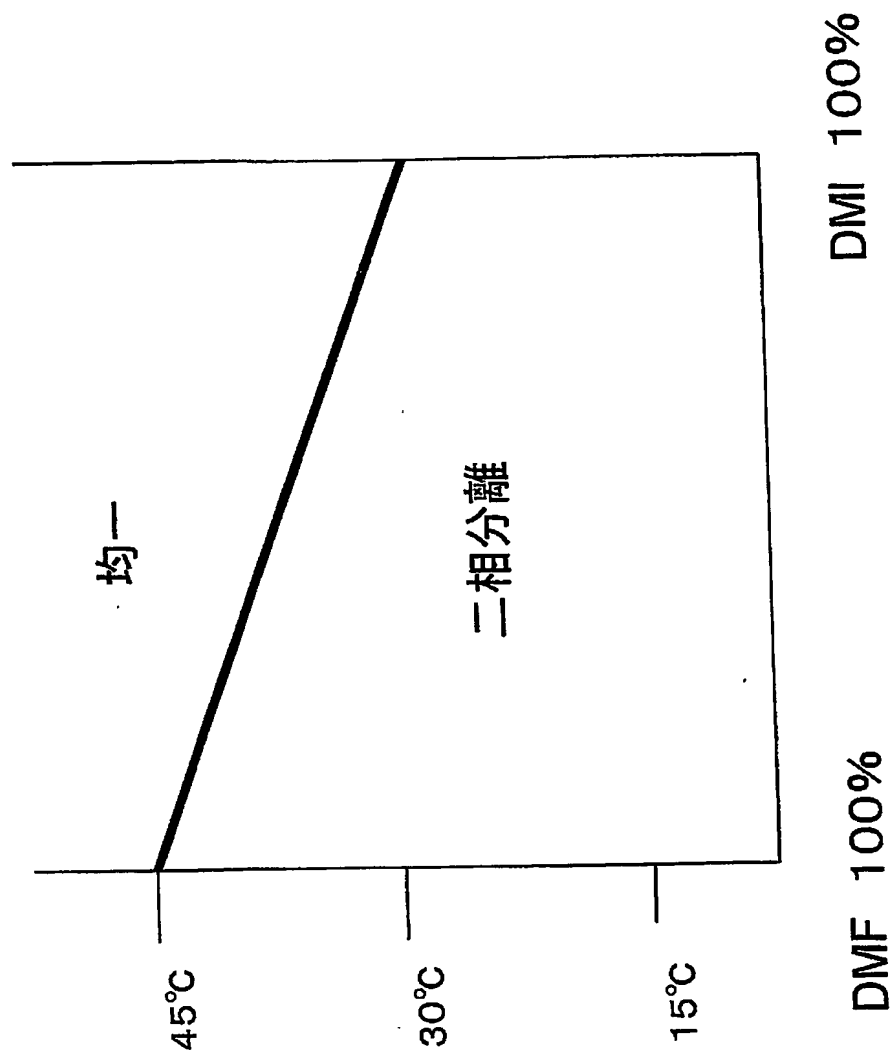
【図 6】

シクロヘキサン:DMI:DMA (2:1:1) 溶液の温度特性



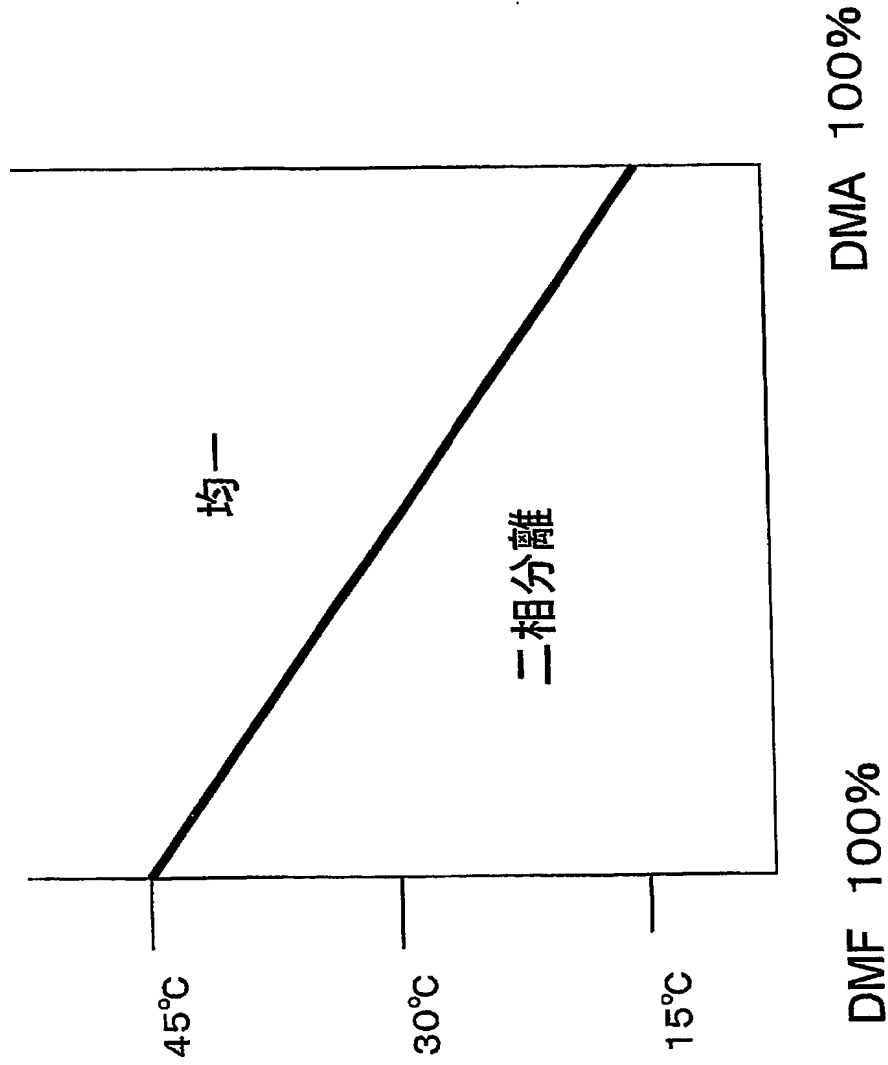
【図 7】

メチルシクロヘキサン:DMF:DMI (2:1:1)溶液の温度特性



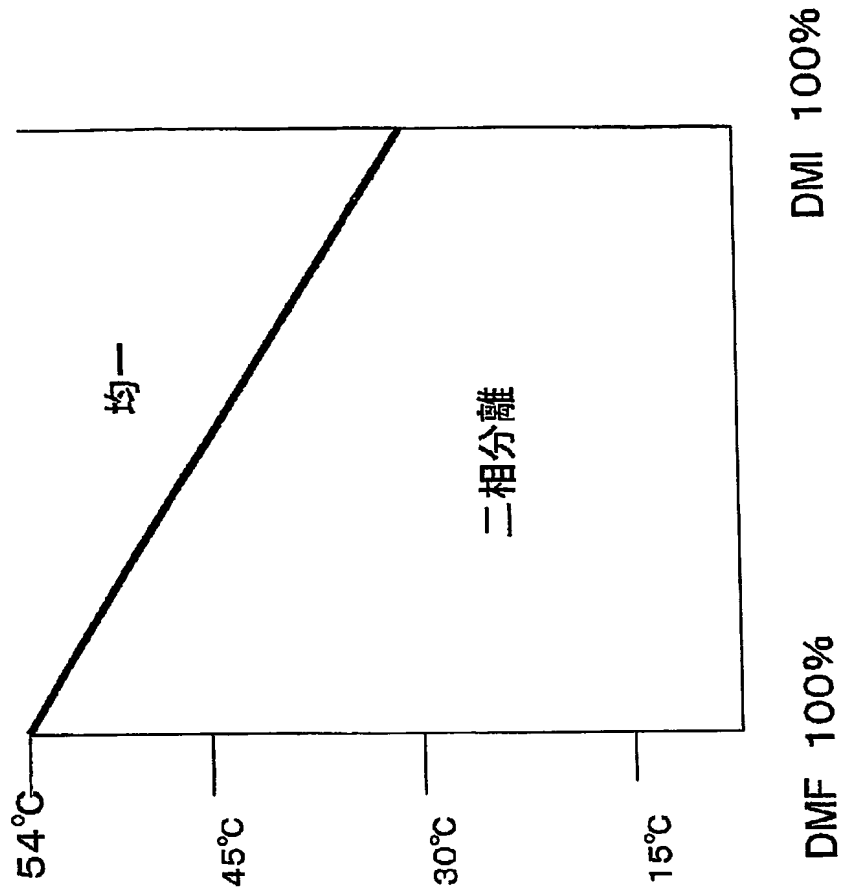
【図 8】

メチルシクロヘキサン:DMF:DMA (2:1:1) 溶液の温度特性



【図 9】

デカリン:DMF:DMI (2:1:1) 溶液の温度特性



【書類名】 要約書

【課題】 超音波発生器、遠心分離装置等を必要とせず、混合物から目的物質を分離する方法および装置を提供する。

【解決手段】 第1の溶媒と第2の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第1の溶媒と第2の溶媒は温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第1の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を1相に相互溶解する温度域に保持し、カラムの下流部分を2相分離する温度域に保持し、混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第2の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法および装置を用いる。

【選択図】 図2

特願 2003-206403

出願人履歴情報

識別番号 [801000072]

1. 変更年月日 2001年12月17日
[変更理由] 新規登録
住所 東京都小金井市東町4-34-25
氏名 農工大ティー・エル・オー株式会社
2. 変更年月日 2003年11月 7日
[変更理由] 住所変更
住所 東京都小金井市中町二丁目24番16号
氏名 農工大ティー・エル・オー株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.